

Incidenza e caratteristiche della remissione nei pazienti schizofrenici: analisi dei risultati a tre anni nei pazienti italiani dello studio SOHO (*Schizophrenia Outpatients Health Outcomes*)

Incidence and characteristics of remission in schizophrenic patients: analysis of the results of the three-year SOHO study in Italy (Schizophrenia Outpatients Health Outcomes)

R. Brugnoli, D. Novick*, J. Maria Haro**, D. Suarez***, A. Rossi****, S. Frediani***** on behalf of the Italian SOHO study group

Fondazione Italiana per lo studio della Schizofrenia, Roma, Italy; * Eli Lilly and Company, Windlesham, Surrey, UK; ** Saint John of God Research and Teaching Foundation, Barcelona, Spain; *** Saint John of God Research and Teaching Foundation, Mental Health Services, Barcelona, Spain; **** Medical Department, Eli Lilly, Florence, Italy

Key words

Schizophrenia • Remission • Antipsychotic Drugs • Italy

Summary

Objectives

To analyse the frequency of and factors associated with obtained remission during three years of treatment of patients with schizophrenia enrolled in Italy and who participated in the SOHO study (*Schizophrenia Outpatients Health Outcomes*).

Methods

The SOHO study is a 3-year prospective observational study, carried-out in ten European countries, that assessed the results of treatment of patients with schizophrenia who need to initiate or modify treatment with antipsychotic drugs. Remission was defined as a) achievement of at least mild severity level (< 4 on the 1-to-7 CGIs scale) on the positive, negative, cognitive and total symptoms of the CGI, maintained for at least six months, and b) no hospitalisation due to schizophrenia during this time period. A logistic regression model has been used to analyse the factors associated with remission.

Results

In Italy, 3,016 patients were enrolled, of whom 2,033 were included in the analysis. Remission was achieved in 63% of assessable patients. The most important parameters assessed at baseline that showed a higher likely association with remission were occupation

(odds ratio: 1.31; 95% CI 1.04-1.65), having a relation with a partner (1.30; 1.05-1.60) and participation in social activities (1.27; 1.06-1.52) (Fig. 2). High baseline total score on the CGIs (0.72; 0.62-0.82), on positive (0.93; 0.86-0.99) and negative symptoms (0.79; 0.63-0.86), time to first treatment for schizophrenia (0.98; 0.97-0.99), anti-anxiety drug intake (0.79; 0.66-0.93) and male gender (0.70; 0.58-0.84) were associated with reduced likelihood of remission (Fig. 3). Treatment with olanzapine correlated with higher likelihood of remission with respect to treatment with quetiapine (0.63; 0.48-0.83), risperidone (0.67; 0.54-0.84), oral (0.64; 0.48-0.82) and slow-release typical antipsychotics (0.52; 0.40-0.68), whereas no significant differences were observed between olanzapine and clozapine (0.86; 0.67-1.10) (Fig. 4).

Conclusions

Most patients who were prescribed treatment or whose treatment was modified in an outpatient context, obtained remission at variable times during the observation period. Occupation, affective bonds, mild severity of disease, female gender, and treatment with olanzapine were the most important factors correlating with achievement of remission. Results must be cautiously interpreted, given the observational nature of the study.

Corrispondenza

dott. R. Brugnoli, Fondazione Paolo Pancheri, via Tacito 90, 00193 Roma, Italia • Tel. +39 06 3210494 • Fax +39 06 3225286 • E-mail: fondazionepancheri@gmail.com

Introduzione

Sebbene il concetto di remissione sia ampiamente accettato e utilizzato da tempo nella valutazione dell'evoluzione delle sindromi ansioso-depressive e dell'efficacia dei relativi trattamenti farmacologici, una definizione di remissione nella schizofrenia è stata proposta più di recente dal *Remission in Schizophrenia Working Group*. Questo gruppo di studio ha condiviso e validato una definizione di remissione nella schizofrenia, sulla base di una serie di criteri specifici relativi ai tre aspetti fondamentali della psicopatologia del paziente schizofrenico: psicoticismo, disorganizzazione e sintomi negativi¹. Questi criteri sono stati applicati retrospettivamente a numerosi studi clinici, ed è stato dimostrato che la probabilità di andare incontro a remissione è risultata correlata con andamento significativo ad una serie di parametri, come la gravità dei sintomi, la funzionalità sociale e la qualità della vita². Inoltre è stato osservato che una condizione di remissione può essere raggiunta in una percentuale significativa di pazienti dopo almeno tre mesi di trattamento farmacologico³. Pertanto si ritiene attualmente che la disponibilità di un criterio validato per la definizione della remissione nell'ambito della schizofrenia possa essere di aiuto nella comune pratica clinica e rappresenti una variabile importante che facilita l'interpretazione dei risultati degli studi clinici⁴⁻⁶. In questo contesto, l'impiego di questa variabile può essere di particolare interesse nell'ambito di studi osservazionali, che, a differenza degli studi clinici randomizzati basati su criteri di selezione selettivi e su criteri di valutazione rigorosi, possono essere meglio rappresentativi della pratica clinica quotidiana e degli effetti del trattamento sull'evoluzione a lungo termine della patologia⁷.

Lo studio SOHO (*Schizophrenia Outpatients Health Outcomes*) è uno studio osservazionale, prospettico, a 3 anni, recentemente completato in 10 paesi europei, che ha valutato i risultati del trattamento in pazienti schizofrenici che necessitavano di iniziare o modificare una terapia con farmaci antipsicotici. La natura multinazionale europea di questo studio e l'ampia casistica (più di 11.000 arruolati in totale) offre la possibilità di una valutazione dei risultati sia nella popolazione globale europea, sia per singoli paesi partecipanti. Inoltre lo studio SOHO, pur nell'ambito della natura non randomizzata dello studio, prevedeva l'opzione tra schemi di trattamento pre-definiti, con circa la

metà dei pazienti assegnati ad olanzapina e il resto distribuito tra diversi altri antipsicotici, e quindi permetteva di valutare l'effetto del trattamento assegnato sulle variabili prese in esame. Relativamente alla casistica arruolata nei centri italiani, i dati a 24 mesi⁸ hanno evidenziato che il trattamento prescritto o modificato alla visita basale ha determinato un miglioramento dei sintomi clinici, della qualità della vita e della funzionalità in ambito sociale.

In questo articolo vengono presentati i dati relativi alla valutazione della percentuale di pazienti arruolati in Italia che andavano incontro a remissione e dei fattori associati a una maggiore probabilità di remissione nel corso dei 36 mesi dello studio a seguito del trattamento con olanzapina, risperidone, quetiapina, clozapina e altri antipsicotici orali e a lento rilascio.

Pazienti e metodi

Lo studio SOHO è stato condotto in un totale di 10.972 pazienti arruolati in 10 paesi europei. Di questi pazienti, 3016 sono stati arruolati in Italia presso 132 centri sperimentali. Il protocollo di studio prevedeva l'inclusione di pazienti adulti (età ≥ 18 anni) che avevano iniziato o modificato un trattamento antipsicotico per la terapia della schizofrenia in ambito ambulatoriale oppure in ambito ospedaliero, con ricovero pianificato per l'inizio di un trattamento antipsicotico e dimissioni programmate entro due settimane. I pazienti sono stati inclusi indipendentemente dal motivo del cambiamento della terapia (ad es. scarsa risposta al trattamento, problemi di compliance o di tollerabilità ecc.), dal fatto se il trattamento antipsicotico fosse stato iniziato in sostituzione di una terapia precedente o in aggiunta a un trattamento in corso, oppure se fosse stato iniziato per la prima volta o dopo un periodo senza trattamento. Lo studio era concepito al fine di avere un numero approssimativamente uguale di pazienti assegnati o passati al trattamento con olanzapina e di pazienti trattati o passati al trattamento con un antipsicotico diverso da olanzapina. La terapia assegnata restava in ogni caso a totale discrezione del medico sperimentatore.

Il protocollo di studio prevedeva una visita iniziale al tempo basale e visite successive di controllo dopo 3 mesi, 6 mesi e ogni 6 mesi fino alla visita finale a 36 mesi, con una variabilità massima di

un mese rispetto alle scadenze programmate. In ciascuna visita sono stati valutati i parametri relativi alla condizione clinica, alla qualità della vita e agli aspetti sociali. La condizione clinica è stata valutata mediante la scala Clinical Global Impression-Schizophrenia (CGI-SCH) ⁹, che è stata predisposta sulla base della scala CGI ¹⁰ e che prevedeva la valutazione da parte dello sperimentatore della gravità dei sintomi positivi, negativi, cognitivi, depressivi e globali nella settimana precedente ciascuna visita, con punteggio da 1 (normale) a 7 (gravemente ammalato). La funzionalità sociale è stata valutata mediante singole domande che valutavano se il paziente aveva preso parte ad attività sociali nelle 4 settimane precedenti, aveva avuto un'occupazione, aveva avuto una relazione con un partner, o aveva mostrato ostilità verbale o fisica, oppure comportamenti aggressivi.

La remissione è stata definita come: a) il raggiungimento di un livello di gravità almeno lieve (< 4 nella scala da 1 a 7) nel punteggio dei sintomi positivi, negativi, cognitivi e globali del CGI, mantenuto per almeno 6 mesi e b) l'assenza di ricoveri ospedalieri a causa della schizofrenia in questo arco di tempo.

Tutti i centri italiani hanno ricevuto l'approvazione allo studio da parte dei relativi comitati etici e tutti i pazienti partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto prima di essere valutati per l'inclusione nello studio.

Analisi statistica

Sono stati considerati valutabili i pazienti che hanno completato i 36 mesi di trattamento e che non hanno avuto più di una visita mancante. I dati della eventuale visita mancante sono stati sostituiti con quelli della visita precedente.

L'analisi dei fattori associati con la remissione è stata effettuata mediante un modello di regressione logistica. Poiché la remissione è stata definita come il raggiungimento di un livello di gravità almeno lieve per un periodo di almeno 6 mesi, le osservazioni nelle visite di controllo sono state suddivise in periodi di 6 mesi (6-12, 13-18, 19-24, 25-30 e 31-36 mesi), di cui si è tenuto conto nel modello statistico. Un modello di equazione generalizzata di stima (*Generalized Estimate Equation, GEE*) con un link binomiale e una matrice non strutturata di covarianza è stato utilizzato nell'analisi della correlazione tra diversi parametri. Le covariate comprese nel modello erano le seguenti:

dati demografici (sesso, indice di massa corporea), storia clinica della malattia (età dal primo trattamento per la schizofrenia, età al primo contatto con lo psichiatra, precedente trattamento per la schizofrenia), condizioni cliniche al basale (CGI dei sintomi positivi, negativi, cognitivi e globali), sintomi extrapiramidali, caratteristiche sociali (occupazione, relazione con il partner, attività sociale), terapie concomitanti durante lo studio (uso di ansiolitici, stabilizzatori dell'umore e antidepressivi), abuso di sostanze, trattamento prescritto alla visita basale (olanzapina, risperidone, quetiapina, clozapina, antipsicotici tipici orali, antipsicotici tipici a rilascio controllato, due o più antipsicotici). Per questi fattori è stato calcolato l'*odd ratio* (OR) per la probabilità di raggiungere la remissione e il relativo intervallo di confidenza (IC) al 95%.

Risultati

Dati demografici e storia clinica

In Italia sono stati arruolati 3016 pazienti in totale (circa il 27% della popolazione totale europea), 2033 dei quali sono risultati valutabili per l'analisi dei fattori associati con la remissione. I risultati relativi alla distribuzione dei vari gruppi di trattamento sono illustrati nella Figura 1. Circa la metà dei pazienti arruolati ha iniziato un trattamento con olanzapina (n = 1011), mentre circa il 20% dei pazienti sono stati trattati con risperi-

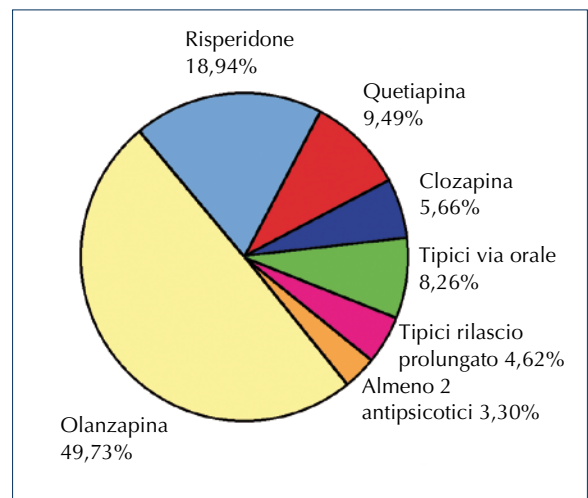


FIGURA 1. Distribuzione dei trattamenti iniziati al tempo basale. *Distribution of the treatments initiated at baseline.*

TABELLA I.

Dosi (mg/die) di olanzapina, risperidone, quetiapina e clozapina all'inizio del trattamento e durante lo studio. *Doses (mg/die) of olanzapine, risperidone, quetiapine and clozapine at the beginning of treatment and during the study.*

	Dose iniziale	6 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi	30 mesi	36 mesi
Olanzapina	11,0 (5,4)	12,9 (6,0)	12,9 (6,2)	13,0 (6,2)	12,3 (6,5)	13,1 (6,6)	13,0 (6,6)
Risperidone	3,9 (2,2)	4,4 (2,3)	4,3 (2,3)	4,2 (2,3)	4,3 (2,4)	4,3 (2,5)	4,2 (2,4)
Quetiapina	257,4 (193,3)	382,5 (234,6)	403,9 (232,1)	430,1 (250,2)	453,3 (247,8)	450,0 (231,8)	482,0 (249,9)
Clozapina	157,1 (130,6)	230,2 (128,4)	241,5 (137,8)	255,6 (143,9)	262,7 (150,2)	278,2 (149,4)	285,5 (157,7)

I valori sono espressi come medie (DS).

done (n = 395) e circa il 10% sono stati trattati con quetiapina (n = 193). Percentuali inferiori di pazienti sono state assegnate agli altri sottogruppi di trattamento. Le dosi di olanzapina, risperidone,

quetiapina e clozapina all'inizio del trattamento e per tutta la durata dello studio sono mostrate nella Tabella I. La dose media giornaliera di olanzapina e risperidone è rimasta sostanzialmente invariata

TABELLA II.

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche al tempo basale, e trattamenti concomitanti, nei pazienti che hanno raggiunto o meno la remissione nei tre anni di trattamento. *Socio-demographic and clinical characteristics at baseline, plus concurrent treatments in patients who achieved and those who failed to achieve remission during the three years of treatment.*

	Pazienti in remissione (n = 1290)	Pazienti non in remissione (n = 743)
Sesso (maschi)	57,6%	64,5%
Indice di massa corporea (kg/m ²)	26,1 (4,9)	26,7 (5,1)
Anni dal primo trattamento per la schizofrenia	12,7 (10,7)	16,7 (11,6)
Età al primo contatto con lo psichiatra	27,0 (9,12)	25,9 (8,6)
Pazienti mai trattati per la schizofrenia al basale	6,1%	6,2%
Punteggio CGI-SCH globale al basale	4,2 (1,0)	4,8 (0,9)
Punteggio CGI-SCH positivo al basale	3,6 (1,4)	4,1 (1,5)
Punteggio CGI-SCH negativo al basale	3,8 (1,4)	4,5 (1,2)
Punteggio CGI-SCH cognitivo al basale	3,3 (1,4)	4,0 (1,3)
Sintomi extrapiramidali	39,2%	39,1%
Pazienti con occupazione	20,0%	9,2%
Pazienti con relazione con un partner	26,8%	18,6%
Pazienti con attività sociali al basale	67,9%	54,4%
Abuso di sostanze al basale	1,7%	1,1%
Uso di ansiolitici	48,4%	53,8%
Uso di stabilizzatori dell'umore	16,2%	16,7%
Uso di antidepressivi	16,7%	15,6%

I valori sono espressi come medie (DS) oppure (quando indicato) come percentuali

per tutta la durata dello studio, mentre vi è stato un aumento progressivo della dose media giornaliera di quetiapina e clozapina.

La percentuale di pazienti valutabili per il parametro principale che sono andati incontro a remissione a vari tempi durante i tre anni di osservazione è stata del 63% (n = 1290). Nella Tabella II sono descritte le caratteristiche socio-demografiche e cliniche al tempo basale, e dei trattamenti concomitanti, nei due sottogruppi di pazienti che hanno raggiunto o meno una condizione di remissione nei tre anni di trattamento. Lo stato occupazionale (OR, 1,31; IC al 95%, 1,04-1,65), la relazione con un partner (OR, 1,30; IC al 95%, 1,05-1,60) e la partecipazione ad attività sociali (OR, 1,27; IC al 95%, 1,06-1,52) sono stati i fattori misurati al tempo basale che sono risultati associati con percentuali più elevate di remissione (Fig. 2). I fattori che invece sono risultati associati con una minore probabilità di remissione sono stati (Fig. 3): un punteggio elevato al basale del CGI globale (OR, 0,72; IC al 95%, 0,62-0,82), dei sintomi positivi (OR, 0,93;

IC al 95%, 0,86-0,99) e dei sintomi negativi (OR, 0,79; IC al 95%, 0,63-0,86), il tempo dal primo trattamento per la schizofrenia (OR, 0,98; IC al 95%, 0,98-0,99), l'assunzione di ansiolitici durante lo studio (OR, 0,79; IC al 95%, 0,66-0,93) e il sesso maschile (OR, 0,70; IC al 95%, 0,58-0,84). L'età al primo contatto con lo psichiatra, l'indice di massa corporea, l'abuso di sostanze, la presenza di sintomi extrapiramidali, l'uso concomitante di stabilizzatori dell'umore e di antidepressivi durante lo studio non sembrano avere influenzato in modo significativo la possibilità di andare incontro a remissione. I risultati relativi al trattamento antipsicotico prescritto alla visita basale sono riassunti nella Figura 4. Il trattamento con olanzapina è risultato correlato con una maggiore percentuale di remissione rispetto al trattamento con quetiapina (OR, 0,62; IC al 95%, 0,48-0,80), risperidone (OR, 0,67; IC al 95%, 0,54-0,84), antipsicotici tipici orali (OR, 0,64; IC al 95%, 0,48-0,82) e a lento rilascio (OR, 0,52; IC al 95%, 0,40-0,68), e il trattamento con due o più farmaci antipsicotici (OR, 0,66; IC

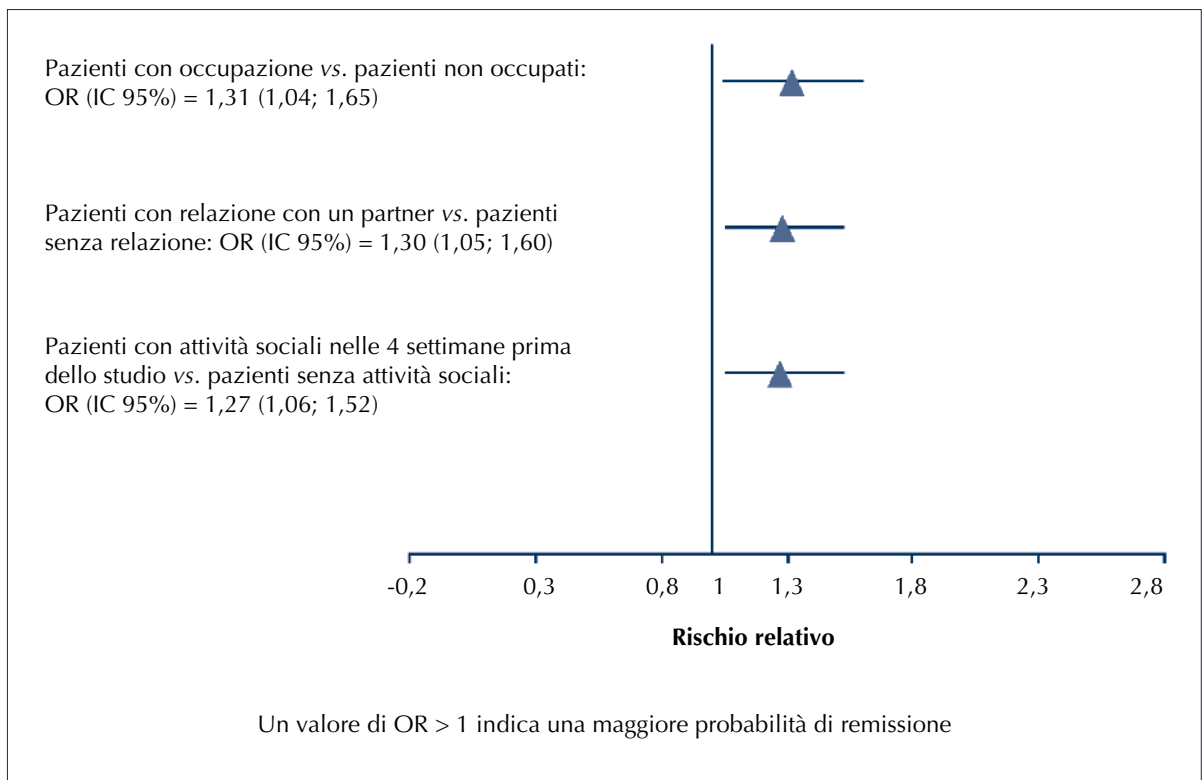


FIGURA 2.

Fattori sociali misurati al tempo basale associati con una maggiore probabilità di raggiungere la remissione. *Social factors measured at baseline associated with a greater probability of achieving remission.*

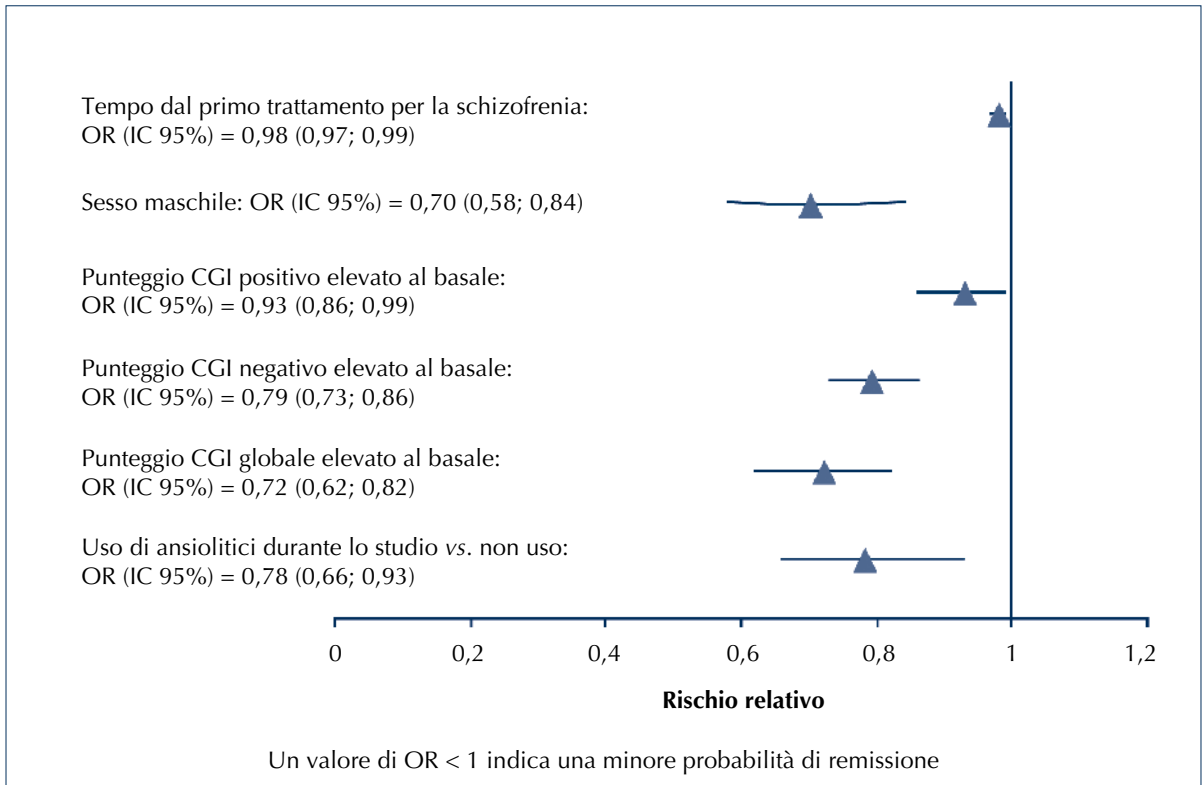


FIGURA 3. Fattori associati con una minore probabilità di raggiungere la remissione. *Factors associated with a lower probability of achieving remission.*

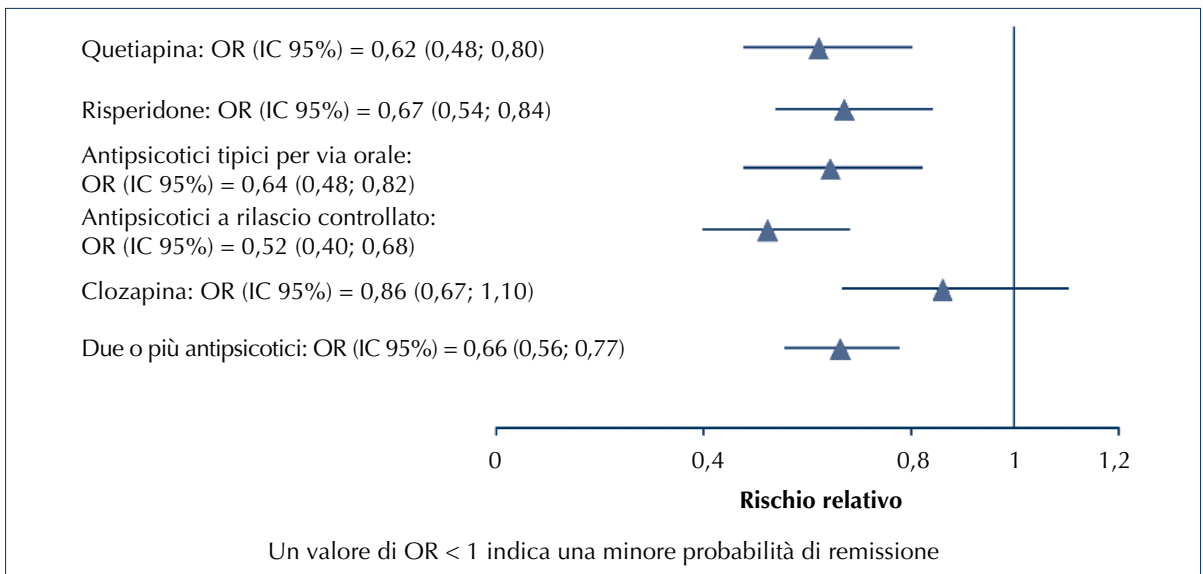


FIGURA 4. Probabilità di raggiungere la remissione per i vari farmaci antipsicotici in confronto con olanzapina. *Probability of achieving remission for the various antipsychotic drugs compared to olanzapine.*

al 95%, 0,56-0,77). Non sono state osservate differenze significative nel confronto tra olanzapina e clozapina (OR, 0,86; IC al 95%, 0,67-1,10).

Discussione

Lo studio SOHO è il più ampio studio osservazionale, prospettico, sull'impiego a lungo termine dei farmaci antipsicotici nel trattamento dei pazienti con schizofrenia. I risultati di questa analisi, condotta nei pazienti arruolati in Italia che hanno preso parte allo studio SOHO, hanno evidenziato che una percentuale elevata (circa il 63%) dei pazienti valutabili è andata incontro a remissione durante i 3 anni di osservazione. Il sesso femminile, una buona condizione di funzionalità in ambito sociale e una durata più breve della malattia sono risultati fattori associati con una probabilità più elevata di andare incontro a remissione. Questi dati evidenziano come una maggiore integrazione e partecipazione alla vita sociale rappresentino fattori importanti per un migliore decorso clinico della malattia, così come la probabilità di andare incontro a remissione tende a diminuire durante il decorso longitudinale della malattia, nonostante venga iniziata o modificata la terapia farmacologica. La maggiore gravità della malattia e l'uso di trattamenti concomitanti sono risultati correlati con una percentuale più bassa di remissioni. Relativamente alla terapia prescritta, la clozapina e l'olanzapina sono stati i due farmaci associati con una più elevata percentuale di remissione. Il trattamento con olanzapina è risultato associato con una più elevata percentuale di remissione rispetto al trattamento con antipsicotici tipici, quetiapina, risperidone e almeno due antipsicotici in terapia combinata, mentre la differenza tra olanzapina e clozapina è risultata non significativa.

Questi risultati sono sostanzialmente in linea con quelli della popolazione generale europea dello studio SOHO¹¹. Nella valutazione della popolazione globale, un modello di regressione logistica analogo a quello utilizzato nella nostra analisi ha mostrato che il sesso femminile, la funzionalità sociale all'inizio dello studio, la durata breve della malattia e il trattamento con olanzapina, in confronto con gli altri farmaci antipsicotici, sono tutti fattori correlati alla probabilità di andare incontro a remissione, che è stata ottenuta nel 64,6% dei pazienti. La percentuale di pazienti con remissione ottenuta nella nostra analisi è risultata più

elevata rispetto a quella descritta in studi clinici randomizzati che prevedevano una valutazione a lungo termine³. Queste differenze sono dovute principalmente al tipo di popolazione selezionata, al livello della gravità della patologia al basale e soprattutto ai criteri utilizzati per la definizione di remissione, che possono essere differenti tra i vari studi. Inoltre in questo studio sono stati valutati pazienti trattabili in ambito ambulatoriale, e che pertanto avevano una maggiore probabilità di andare incontro a un esito positivo rispetto al paziente ospedalizzato.

Sebbene le percentuali di remissione possano differire a seconda delle caratteristiche dei singoli studi, i risultati della nostra analisi evidenziano l'importanza del livello di integrazione e di partecipazione alla vita sociale prima dell'inizio della terapia per un decorso favorevole dei sintomi della patologia. È pertanto ragionevole supporre che l'impiego di un trattamento in ambito psico-sociale possa essere di aiuto per massimizzare gli effetti del trattamento farmacologico¹³.

Relativamente al confronto tra farmaci, i risultati della nostra analisi sono sostanzialmente in linea con quelli di altri studi clinici randomizzati¹⁴⁻¹⁶, che, sebbene abbiano valutato farmaci differenti da quelli dello studio SOHO, hanno evidenziato come l'olanzapina sia il farmaco antipsicotico associato con una maggiore probabilità di raggiungere una condizione di remissione o di benessere, nonché con una maggiore durata del periodo di remissione. Occorre anche sottolineare che per olanzapina, come per risperidone, non sono stati necessari aumenti della dose media giornaliera nel corso dello studio, mentre è notevolmente aumentata nei pazienti trattati con quetiapina e clozapina. Nel confronto con clozapina, i risultati della nostra analisi non hanno evidenziato differenze significative rispetto a quanto osservato nella casistica globale dello studio SOHO¹¹.

Lo studio SOHO è uno studio osservazionale e, pertanto, occorre tenere in considerazione vari aspetti di questo studio. Innanzitutto, circa la metà dei pazienti ha iniziato un trattamento con olanzapina, come previsto dal protocollo dello studio. Questo non modifica comunque la natura osservazionale dello studio, né influenza l'interpretazione dei risultati, poiché l'analisi statistica ha tenuto conto della differente numerosità dei pazienti trattati con i vari farmaci.

Inoltre, lo studio SOHO è uno studio non rando-

mizzato. Pertanto, vi potrebbero essere differenze tra trattamenti non rilevate che potrebbero non essere state considerate nell'analisi multivariata e che potrebbero quindi avere influito sui risultati dello studio. Di conseguenza, le correlazioni descritte in questa analisi non dovrebbero essere considerate come correlazioni di tipo causa-effetto, bensì dovrebbero essere interpretate come una rappresentazione di quanto osservato nel trattamento ambulatoriale dei pazienti schizofrenici. Occorre anche tenere presente che l'analisi dei fattori associati con la remissione, effettuata mediante un modello di regressione logistica, non è un tipo di analisi pre-definita, ma è un'analisi di tipo 'post-hoc' effettuata una volta che i risultati si sono resi disponibili.

Dal punto di vista metodologico, la valutazione della remissione è stata sostanzialmente basata sullo punteggio della scala CGI, che è un criterio valido ma probabilmente meno specifico rispetto ad esempio al *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), come proposto da Andreasen et al.¹ per la definizione di remissione. Tuttavia, è stato dimostrato che la nostra definizione basata sul CGI ha un alto grado di correlazione con la definizione di Andreasen basata sul PANSS¹⁷.

Occorre anche considerare che i pazienti dello studio SOHO sono stati valutati a tempi predefiniti (circa ogni 6 mesi) e quindi gli eventuali peggioramenti o recidive che possono essersi verificati nell'intervallo tra due visite sono stati rilevati solo nel caso in cui hanno determinato un ricovero ospedaliero.

In conclusione, la maggior parte dei pazienti partecipanti allo studio SOHO arruolati in Italia è andata incontro a remissione in un periodo di osservazione fino a tre anni, e questo dato è in linea con quanto osservato per la casistica globale europea. Come previsto, l'integrazione e la partecipazione sociale, l'occupazione e il legame affettivo sono stati i più importanti fattori correlati con il raggiungimento della remissione. Relativamente al confronto tra farmaci, il trattamento con olanzapina e con clozapina sono risultati correlati ad un percentuale più elevata di pazienti in remissione. Data la natura osservazionale dello studio, i risultati della nostra analisi dovrebbero essere interpretati in modo conservativo.

Bibliografia

- 1 Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. *Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus*. Am J Psychiatry 2005;162:441-9.
- 2 Nasrallah HA, Lasser R. *Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission*. J Psychopharmacol 2006;20(Suppl.6):57-61.
- 3 Lasser RA, Nasrallah H, Helldin L, Peuskens J, Kane J, Docherty J, et al. *Remission in schizophrenia: applying recent consensus criteria to refine the concept*. Schizophr Res 2007;96:223-31.
- 4 De Hert M, van Winkel R, Wampers M, Kane J, van Os J, Peuskens J. *Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort*. Schizophr Res 2007;92:68-73.
- 5 van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, et al. *Standardized remission criteria in schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand 2006;113:91-5.
- 6 Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Wiersma D. *Predictive validity of proposed remission criteria in first-episode schizophrenic patients responding to antipsychotics*. Schizophr Bull 2007;33:792-6.
- 7 Wells KB. *Treatment research at the crossroads: the scientific interface of clinical trials and effectiveness research*. Am J Psychiatry 1999;156:5-10.
- 8 Brugnoli R, Novick D, Frediani S, Rossi A, Suarez D, Haro JM, on behalf of the Italian SOHO Study Group. *Efficacy of antipsychotic treatment in schizophrenia: results after 24 months in Italian patients in the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study*. Giorn Ital Psicopat 2007;13:330-40.
- 9 Haro JM, Edgell ET, Frewer P, Alonso J, Jones PB; SOHO Study Group. *The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study: baseline findings across country and treatment*. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003;416:7-15.
- 10 Guy W. *Clinical Global Impression*. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health 1976, pp. 218-22.
- 11 Haro JM, Novick D, Suarez D, Alonso J, Lépine JP, Ratcliffe M; SOHO Study Group. *Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study*. J Clin Psychopharmacol 2006;26:571-8.
- 12 Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. *Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry 2004;161:473-9.
- 13 Corrigan PW. *Recovery from schizophrenia and the role of evidence-based psychosocial interventions*. Expert Rev Neurother 2006;6:993-1004.
- 14 Sethuraman G, Taylor CC, Enerson M, Dunayevich E. *A retrospective comparison of cumulative time spent in remission during treatment with olanzapine*

or risperidone among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;79:337-40.

- ¹⁵ Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, et al.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- ¹⁶ Naber D, Moritz S, Lambert M, Pajonk FG, Holzbach R, Mass R, Andresen B. *Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs*. *Schizophr Res* 2001;50:79-88.
- ¹⁷ Haro JM, Ochoa S, Gervin M, Mavreas V, Jones P. *Assessment of remission in schizophrenia with the CGI and CGI-SCH scales*. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:163-4.